US005559152A

[45] 1561

0363337

United States Patent 1191

5,559,152

Komissarova et al.

[21] Appl. No.:

[22] PCT Filed:

1861 PCT No.:

[11] Patent Number: Date of Patent:

Sep. 24, 1996

[54] PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING ANTIACOHOLIC ACTIVITY

[76] Inventors: Irina A. Komissarova, ulitsa Medikov, 24, kv. 47; Julia V. Gudkova, ulitsa Berzarina, 9, kv. 94; Tatyana D. Soldatenkova, Pokrovsky bulvar, 14/5, kv. 73, all of Moscow; Natalya M. Burbenskaya, Ozersky raion, selo Sennitsy, Moscowskaya oblast; Tatyana T. Kondrashova, ulitsa Severodvinskaya, 9, kv. 305; Irina L. Kalantar, ulitsa Festivalnaya, 28, kv. 66, both of Moscow, all of Russian Federation; Jury M. Toropov, ulitsa Moldybaeva, 28, kv. 24, Beshkek, Kyrgyzstan; Galina F. Semenova, ulitsa Perekopskaya, 11, kv. 43, Moscow, Russian Federation; Rjurik P. Nartsissov, ulitsa Medikov, 24, kv. 47, Moscow, Russian Federation; Elena V. Kalinina, ulitsa Teply Stan, 15, kv. 14, Moscow, Russian Federation

204,163

Jul. 6, 1992

PCT/RU92/00134

		211
	§ 371 Date: May 24, 1994	as
	§ 102(e) Date: May 24, 1994	Α
[87]	PCT Pub, No.: WO94/01099	ar m
	PCT Pub. Date: Jan. 20, 1994	se
[5]]	Int, CL ⁶ A61K 31/19	ra
[52]	U.S. Cl 514/557; 514/810; 514/811	OI CC
1581	Field of Search 514/557, 810,	-

514/811

References Cited FOREIGN PATENT DOCUMENTS 4/1990 European Pat. Off.

3111770 10/1982 Germany . Germany . 3641495 7/1991 1090405 5/1984 U.S.S.R. 2198041 6/1988 United Kingdom . OTHER PUBLICATIONS

Ronai, E. et al. "The Inhibitory Effect . . . " Int. J. Radiat, Bio., 1987 vol. 51, No. 4611617 pp. 3611-3617.

Iynitski, Y. Y. et al. "Protection of Mice. . . " Radiobiology, Academy of Science of USSR, vol. 30, 5 ed., 1990, pp.

704-706 Freidman, S. L. et al. "Comparison of Effect. . . " Succinic Acid Therapeutic Effect, Academy of Science of the USSR, 1976, pp. 49-55, pp. 106-110. Mochizuki et al., "Intoxication-free alcohol beverages",

Chemical Abstracts 108:93106, 1990. Primary Examiner-Kevin E. Weddington Attorney, Agent, or Firm-Ladas & Parry

ABSTRACT

A pharmaceutical composition baving antialcoholic activity, stimulating energy metabolism and acid-forming and secretory functions of stomach mucosa, having radioprotective and anticholera activities contains a mixture of succinic acid and citric acid or pharmaceutically acceptable salts thereof s an active ingredient.

method for preventing and treating alcohol intoxication and alcohol abstinence syndrome, stimulating energy netabolism stimulating and diagnosing acid-forming and ecretory functions of stomach mucosa, protecting against adiation damage and preventing cholers which comprises real administration of an effective amount of the present composition.

9 Claims, 2 Drawing Sheets

(19)日本国特許庁 (JP) (12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号 特表平6-510547

第3部門第2区分

A 6 1 K 31/19

(43)公表日 平成6年(1994)11月24日

(51) Int,CI,5

雖別記号 庁内整理番号 ADR 9454 - 4 C

AFF AGZ FΙ

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 16 頁)

(21)出版番号 特顯平6-503200 (86) (22)出版日 (87)国際公開番号

平成4年(1992)7月6日 (85) 翻訳文提出日 平成6年(1994) 3月7日 (86)国際出版番号 PCT/RU92/00134 WO94/01099 (87)国際公開日 平成6年(1994)1月20日 EP(AT, BE, CH, DE, (81)指定国 DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, N

L. SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM . GA. GN. ML. MR. SN. TD. TG), AU . CA. HU. JP. KR. RU. US

(71)出版人 コミスサローバ、イリナ アレクセエフナ ロシア連邦、115304、モスコー、ウリツァ メディコフ 24-47

(71)出願人 グドコーパ, ユーリア パシリエフナ ロシア連邦, 123298, モスコー, ウリツァ ベルザリナ 9-94

(71)出順人 ソルダテンコーパ, タティアナ ドミトリ

ロシア連邦、109028、モスコー、ポクロフ スキー ブルバル 14/5-73 (74)代理人 弁理士 石田 敬 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗アルコール活性を有し、エネルギー代謝と胃粘膜の酸を生成し分泌する機能とを刺激し、放射 能防御活性と抗コレラ活性を有する医薬組成物

(57) 【要約】

抗アルコール活性を有し、エネルギー代謝および質粘 腺の酸生成および分泌機能を刺激し、放射線保護および 抗コレラ活性を有する製剤組成物は、コハク酸およびク エン酸の混合物またはそれらの製剤学的に許容されうる 塩類を活性成分として含有する。有効量の本発明の組成 物を経口的に投与することからなる、アルコール中番お よびアルコール禁断症候群を予防および処置し、エネル ギー代謝を刺激し、胃粘膜の酸生成および分泌機能を刺 放および診断し、放射線の損傷に対して保護し、そして コレラを予防する方法。

汗膏(内容に変更なし) 増 ネ の 併 原

排表平6-510547 (2) 排查(內容に定至2 L) 想 報 書

1. コハク雄およびクエン数の高合物またはそれらの契利学的に 肝容されうる複類を返性成分として含有することを特殊とする。以 アルコール版を有化、よネルギー代数、胃粘膜の態生成および分 必要化を引致し、放射線保護およびはコレラ派性を育する低口的設 なのたかの取料解析性

年のための取材組成性。 2. 0.1-0.3 gのコハク種および 0.025-0.085 gのクエン数 または延日的校中の製料学的に許さされっち塩間を含有することを 特徴とする、最初または後光の登録の開業の提展目に記載の数割組

12 %

- 3. 要用学的常識として水またはアルカリ性ミネラルウォーター を含有することを特徴とする、請求の範囲」および2に記載の製剤
- 4. 可効量の環境の地面1に記載の超射組成物を経口的に設ちすることによるアルコール中間およびアルコール禁錮低機群を予防お よび処理する方法。
- 有効量の関求の範囲!に記載の軽剤組成物を経口的に投与することによるエネルギー代書を制度する方法。
- 6. 有効量の関末の範囲 | に配数の設制能成物を経口的に投与することによる関格験の離先成および分級機能を到微および診断する 方法。
- 7. 有効量の請求の範囲」に記載の軽耐組成物を経口的に投与することによる数計線の損傷に対して保障する方法。
- 8. 有効性の原次の範囲(に記数の製料組成物を経口的に投与することによるコレラを予防する方法。

気アルコール遊性を有し、エネルギー代型と背結構の酸を生成し分 部する概能とを軽微し、放射総防御所性と抗コレラ所性を有する歴 高離成物

発明の状態分野

本発明は医薬に関し、終しくは、抗アルコール語性を有し、エネルギー代理と胃結構の機を生成し分泌する理能とを利益し、数制能 防御活性と抗コレラ語性を有する新規な医薬に関する。

950 V 6

クン型をさずしかつ成事業信性を写し近く使用されている様子 カコール産業であるアメロファスルウァー(Isleersitziのは効す め、この経営は近れアロール中等の別的中に従るもれる。しか し、アルローフェルファーは変更でアルコール中等を必要するため に対すを役手でも記載されて、アルコールを開きる企業である。 プルロンフェルファーを長期気にかたって使用すると、ア エビリンの存在所収回で業界でも対面と他はア・スを持定として は、雨を平高、別機製の内皮、神経子の機能を含まり立直差機能 がある。その上にアルローフェルファーはアルロール保存性を従 できることにできるアンドルロールのアルはアルロール保存性を従 である。その上にアルローフェルファーはアルロール保存性を従 であると、示なでい、すなから野紅医薬はてルコール中毒を指止 できるに使用するとはできない。

クエン陸とコハク陸および80種を越える完然成分を含有する生物 学的物質に応づいた抗アルコール組成物は公畑である(美国特許第 2、188、041号および国強特許第 3、841、485号)。アルコール数督お

よび飲料用の類似物として用いられる耐足組織物は依集機能を有し かつすんコールは存储を低すませるがすかコール時期的配金を会て ます、またその理念表別に再書で解析の起版は規定されており、さ らに、概率の概念(standard sarse)にこの組成物についてほとんど 役定することができない。

アルコール中等億には、胃粘膜の健を生成し分泌する製能が低下 した酵果現れる疾患の主な歴候の一つである食欲不振、および無力 症が使用することが知られている。

コハク酸を用いて、エネルギー代謝と質粘膜の塩酸分配とを制度 アる万法は公知である(Therspevticheshoje dejstvie jantarnoj kijaluy" (コルク酸の密度作用)、the USSE Acadeay of Sciences、 収集文献、1976年、Puschino、40-55頁: 186-187頁)。しかし 日配尺配は公のマアスの、単純学数の低下板体的サス。

胃の機を生成しが終する機能の診断能には、ヒスタミンなよびペ ンタヒスタミンの正分な医療が低く問いられている。しかしたスタ シを使用すると、したましん、現状を属、アカフィラキシーショ ックのような時況底をしばしば起こすので使用は制度されている。 ペンタヒスタミンを影響すると、微化人低、長心、胃痛、微症氏、 パンドンドンを発生すると、微化人低、長心、胃痛、微症氏、 にいまするのでは、

版点、シンテで割するため等の収集的などつファンが開始 がいる。しかし以生物質は物性で温度が低いので使尽してもコレ うの保証を報告することはできない。ファテンを改善すると、ファ ルゲーだとも他の目光ををはてことがダく、このファナンの使用 は、光的可名類はつって可具の変をしたっするな自動域が が成れていたが、現ましている。それは、コレラ亜単地域が のるこれのワファンは不楽に対象しかよくないよってある。 本種のラスのとやできまれる企業のの機能影響的は必要が を構つラスのとやできまれる企業のの機能影響的と ある。しかしているの名を他は事をしから高が生まりまだ。 ればなるい。送を、死のに収集のでは対抗の場合にあっす。 另かが実なされている。特にコック者の政権状態が存在が見まる れたが、このような存在を持つのに必要なななるまだがまだ。 いっか、このような存在をはいました。 ではかよりではまた。 はなればいます。 (天間)、5.8元、(号、611-617 X、1837年、264(845)をは、 1888年 784(1857年 (モスタワ)、388、5 等、747-785 X、5 5

高数技術分野の現在の技術水平では、アルコール報報店性とアル コール部部階性の両方を表すことができて、アルコール技術を企成 アを他、エネルー代制と目的機の機を企成した分割する機能を会す 大し、食気を改善し、かつ数別抵助症性と関コリン所性を表す込 対定を促進率(アルコール中等の象徴技術では序書に必要である) は知られておいて

長明の辞組な説明

本発明の医素組成物は新規の組成物であり、従来技術には耐示されていない。

来発明の高年日的は、7本コール集集性をとアルコール日間向性 を行し、アカコール集件を整下させ、エネルギー代理で消除し 限を完成し分割でも観光とを形置し、変化性間別適用と比しいうな 性を作し、相対減を促こさない高度に再なり無性機能でする。 未提明の目的は、当性電子と延長が減少からよる影の計算が深端 成功が間は原子してコークをとラエン理念とはその販業として評 される場の最多的を含すするとしたようで適合される。

本発明の概要組成物は、始末期、成刑または設計の形態でもよい。 そして本発明の組成物は、一国の投与量が 0,1~0,3 gのコハク酸 および 0.025~9.035 gのタエン酸またはその距离として貯むされる塩であり、塩粧もしくは終末期の形質で用いることが呼ましい。 また木色内の組成物は水またはアルカ9種とキラルウオーターを診 ほとして全市していることが好ましい。

来現例の定義組度的は、東区で等なアルコール構築的をプル 一角形態的作品では、アルコール保証を定する、よる場合・ 代意と見せ渡の書を主成し分割する機能との管理と、配理性自動は 並を近りた対象では、では、でして配足証明的は、意質アルコールや単とでも対象のではとして、として配足証明的は、認可アルコールを目標を受力が開 ではまればい、付けまではついますよとが、単一性性性に関するはいませませる。 ではないは、対象ではついますよとない。

関連の数単な時期

太英明を突厥によってきらに開示する。

図 1 は T 線を照射されたラットの死亡率に対して、本発明の組成 他とグルタチオンによって起る作用を示す。

図2Aは、第一試験グループからの被欲患者のスピーチ(speech) の一時的特性に対する本発明の減収他の作用を示す。

図28は、第二試験グループからの被検里者のスピーチの一時的 特性に対する本発明の組成物の作用を示す。 図20は 第三は時でも一でからのは体を表のスピーチの一路的

図2Cは、第三試験グループからの被按患者のスピーチの一時的 特性に対する本発明の組成物の作用を示す。

おも好ましい事務な様

本発明の組成物はコハク酸とクエン酸の混合物である。これらの

誘発される電位の成分の振幅に双管な変化を起こさないことを示し でおり、この事実は本発明の組成物のアルコール誘動的解棄活性を 短期によった。

1	拼死鬼故《	の成分の選載
の成分	第一部 特許請求組成物 +エタノール	第二群 食塩水+ エタノール
PC,	92. 35 ± 0. 18*	88.72±0,17
NC	92.85±7.15	86.86±12.09
PC,	84,04±0.71*	49.87±1,48
NP:	87, 37±11.18°	79.53±0.22
PC,,	78, 79 ± 12, 12"	83, 22 ± 1, 40

x は第二群と遊があることを意味する(p < 0.05)。

マウスとラットにおける名でアルコールや着の角地に対する年代 の自成性の作用について試験した。試験動物には、不差別の直接 他を、3.75mg/14mgが実力化学に関すると、(中令説句)、2.9分段 にエジノールを2、3、4、5.3 は20 8g/14mgがまのの形実が は設計的社会を行った。例如には、1900年フライド状態の存扱可能である。 対してタノールを記せした。動物のオンサイド状態の存扱期間(4sration of asside position of animal)を予防した。等うれた情景 を置いたボー

持表平6~510547 (3)

カルボン酸は天然の代謝室物であり、被物と動物の組織中に存在し、 実験室の条件下では、白色無具の粉末の形態で、水およびアルカリ 溶液に容易に溶解するが、エチルアルコールと治療には溶解性が低

本発明の組成物は、動物実験およびヒトの患者を利用して医院で は難した。

本風明の組成性の抗アルコール商性は、件重が各々30~40gの建 の両性動物、体重が各20~25gのマウス、および体重が各々 200~ 250 のかはのラットをヴィア試験した。

ラテ・ランボラリア(Bast teleprical) の他の原本サル (日本 注意で表示体を日面させてある) 色彩して、東京体包の両面を、1 分積点たり1回の原文での一分分所で、、数率ある可引きられて、 使名前配足した。 はあまれた世の立つの基本集合からなる 場合自転足した。 なわまから力が身が回来。 みのが間をサン プル東電の効金を形下立の事業 (だれ、早期車サイナス装電の 対金に関する点の事業 (だれ、早期車サイナス装電の対流の再 の発金はガニューロッツの資料並生に対するこの電性 (だれ、) 期間番サイブル東電を物費づら気の電影所、はガニューロ の金額の扱金を駆けする場のでは、(作れ、) である

研究の1.5世代の主席と日本に日本日に、18日の物かかなる第一は に、来発物の基体や、3.5m/1kmや作業の企業事で、信用内内地域 によって)選手し、20分割に19メニノールを、3.5m/1機では の定域まで出せした。18日の物かかなる第二世に、現金の実施 を定率しの発生の関連を乗りませる。フールを使制した。また10 日の物かかなるが照知には、対応する量の実現状だけを発手した。 技術等を多した。

扱1は、本発明の組成物を予め投与しておくと、エタノールは、

 $\frac{\underline{\mathcal{B}}-2}{2}$ 特許牌京組成故の、マウスとラットのオンサイド状態の持続期間に

動物の詳	辞当りの 動物の数	オンサイド 状態期間	検定の危険率. (Truth of the (ests).;
マウス			
対照:1071五岁 (28) kg動初体 水	/ - ル 数) +	23.6±1.89	
試験:10%エタ (2g/kg動物体 特許請求証成物	ノール 数)+ 10	4.5±0.47	< 0.01
対照:10%エタ (3g/kg動物体 水	ノール 重)+	34.0±8.4	
試験:1091エタ (3g/kg動物体 特許請求組成物	ノール 放)+ 10	13.0±2.4	< 0, 05
対照:25州エタ (6g/kg動物体 水		100.0±7.2	

5 2 OF A

動物の群	新装りの数	オンサイド状態 の持続期間	検定の低検導 P
試験:25%エタノール (6g/畑動物体質)+ 特許請求組成物	10	30,0±5,3	< 0, 01
ラット 対型(近期睡眠): 25%エタノーをは50			
25% エクノール(4,5g ノkg動物体重) +水 試験(短別経版): 25% エクノール(4,5g プ/kg動物体重)+特許		77.0±4.0	< 0, 01
/加斯特体重) + 特許 請求証底物	10	38.0±2,3	
対照(長期隆麗): 25 14 エタノール(4.5 g /kg動物件賞)+水		165,0±13,0	
試験(長期睡眠): 25%エタノール(4.5g /kg動物体質)+特許			< 0.05
情求疑改物	10	70, 0 ± 9, 0	

長2の結果は、特許情求の結成物を予め投与しておくと、オンサイド状型の特核期間が1/2~1/4に減少し、動物のエテノールに対する悪気性(短期無阻と長期無限のラット)に関係なくアルコール防御料果作用を与えることを示している。

急度アルコールや単にかか、ているマウスの本路及区に打ちま 利用の基度性の介属を採収した。第一項の世地には、不良所の組成 後を1.5m/1地地等度の起来まで起すし(所々を含)、近分はた、 1841 エラノールを6.5m/1地的は下の収入までは別れ自然を行っ (用で成ち)、25分とに1840 エラノールを同じたみまでは同かな 低手のより、25分とに1840 エラノールを同じたみまでは同りな 低手りた。40回の単からな7月には1847 よりの支援が成り

収益を定場した(資内皮当、ラットの日間には対応する最の 本色度もした「現内皮当、の分もは飲むすべての日に、ジェ タノールを、1.5g / 対立物性違の依存をで加速内は利し、マンマ・ 代域の内容が成立を含まった。 してから研究性に、動物にもう一点、2003 エラノールを 地方なの企業では利してエンサイド状態の内状物を含むから 、これらの状態を表したが、。

<u>表 (</u> エクノールを一型およびは返し住前した後のラットのオンテイド かほの毎年に終に対する数を指す込むがあっているのので用

動物の群	群中の動物	オンサイド状態 の動物 (分) M土	
	Ø M	一回のエタノール 注射	五タノールを 級返し住射
対照 (水) 10	45.6±7.1	93, 0±15, 5
第一群 (特 請求組成物) 10	8.2±2.7	11.0±4,1
(コハク社) 10	1.6±1.1	24. 8±3. 6
株定の作業:	3 E	< 0.01	< 0.01

表ものデータは、一個のエタノール注射を行った後、コハク酸は、 料料環水最度物より流いアルコール防御酵毒筋物をデすが、料料質 水磁液物は一層長い時間にわたって作用するので、エタノールの能 材を練送した場合コハク酸より有利であることを楽している。

ラットのアルコール放弃症 (後性アルコール症) に対する本無明 の組成性の作用を試験した。長時間にわたってこの実験に使用した ラットに、15%のエタノールと水を自由に遵釈させた。寂配ラット

特表平6-510547 (4) けを投与した (胃中投与)。マウスの水動を *オーブン・フィール

ド (open [jel6) 試験性で試験した。試験結果を姿多に示す。

	Ri	th o	#
革動のパラメータ	第一日	321	対 州
M ± m	特許請求証成物 +エタノール	食塩水+ エタノール	食塩水
単純な甘動 (Simple transition)	37.43±0,78*1	20, 55±1, 28***	43.00±0.7
「助所」での状態 ("Light-darkness transition)	16,40±0,68**	12.35±1.01***	16.65±1.0
発亡(Dying nut)	0, 23 ± 0, 08*	1, 65 ± 0. 24**1	0
定等(Sets)	40.73±2,55*1	15.30±1.08***	43.30±1.20
グルーミング反応	1.03±0.22*1	1.32+0.17	1.35 ± 0.15

x) は第二群と差があることを意味する (p < 0.05) xx) は対限と差があることを意味する (p < 0.05)

表3は、本発明の磁域地を予め飲与すると、アルコール防算解器 作用を与え、エタノールによって起こる動物の挙動の変化が減少す るかまたは防止されることを示している。

本発列の最低物およびコック酸(本発列の起産物の成分の一つで ある)のラットの急性アルコール中華に対する作品の比較試験を行った。動物の第一時には、本発列の起産物を1.55m//は物体重の を与まで女人に(資中投資)。動物の第二階にはコック離を倒じ

は異素 14億分で、1990のエグ・ルを一番りの放した。この数 的数数数に、3週間にかって一番に2回づて来源時の直立物を、 3.7554/独物数年の登場支援を与り、(1972分)、 月間向の 物に対抗でする数かを登場した(別別なか)、(1972分)、1974カリールと 水を自然に関係である数字で、2回かり、1974カリールと の場合を表示する。2000年の1974年の1974年の1974年の に対した第一点と第二点の時間、おとびこのよう位数を行った 第0第二曲の期間について自然に発音であった。第5点だデーンを 第1点が、このデータは、本規模の複数を登場するとアのコール の別乗点が見たがことを向している。

表 5 ラットの15%エタノールの [日暮り前発量に対する 毎年間交換の作用 (a) M+m)

動物群	- 20		经	19	
80 40 41	いり物質	特許請求 担談等で 投資の10日間	特成与1 数で 対域 対域 対域 対域 対域 対域 対域 対域 対域 対域 対域 対域 対域	特許政策を 担談与 2 選 第 2 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3	特級以下 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・
対原	10	17.7±0.35	18,0±0,12	17. 2±0. 41	18.2±0.20
試験	10	16.9±0.48	19,2±0,47	18,0±0,42	15,5±0,65

製物の管理的の生化エネルデーブロセスに対する主見物の組成物 の作用を試験した。後のマウスの管理のホモジネートをこれらの試 秋に用いた。対域の動物からなる試験群には、新程を行め込まに、 未発明の組織をついては、独物性耳の皮を最下皮をした(同内を う。20項の影像からなる対策はには行っままの水を改らした (何内性等)、70以下版のホモジネートの号数数(foresting

特表平6-510547 (5)

istesiis)を、ポーラログラフィで、クラーク電低を用いて酸素质 及名便を制定して来かた、本発明の起度性を実践動物に投与した場合、内型性呼吸速度(内型体器関に対する呼吸)が有差に増大した。 の場大はマウス経過のキャジネートの初期の観光度放棄が最近 増大することによって起こる(タンパク質)の担当り1分類で酸素は、

ました1 sespe-ties 対応を比り、7付別)、9 で4.37)。
用質性甲殻のフシャト 化粧性成合・インキュペータッン開始やコット 人作具内なコット選手とドログナー 化四等切るもう
砂球菌は下での状態的物はよび対抗整物のホモジネートの甲殻の 選手と検討することによって設定した。持ちれたデータを乗じた。 ア、まちは、対抗の物物では、指述ホモジネートの可能が中の3の には、対抗の物物では、対抗の物物では、大変をは、大変を放 では、対抗の物物では、大変をなって限るが、大変動物では、大変を では、対抗でいる。大変を表が、大変動物では、大変を のは)」ことを含んでいる。大変を表が、大変動物では、カリン、ことは対している。大変を表が、している。大変を表が、している。大変を表が、している。大変を表が、している。大変を表が、している。大変なない。大変な、ことなった。大変なない。

さらに、この実験は、本発明の観象性が投与されると、マウス肝 頃のオモジネートの内容に中吸は (村間の動物とは悪し、異なり、 およびコハク酸だけで必要された動物とも重しく異なり) マロネー に対してのみならずアミタール (取く知られている) 保を性差 質額条別: に対しても感受性であることを示している。

胃出よび腎臓の延減およびリンパ味やのコハク類がトドロゲナー での単性に対する。本発明の組成物とコハク類の作用の比較以降を をや述つ3項の非重の組のサウスを遅いて実施した。第一部の動物 には本発明の組成物を、4mg/ta物体件質の数等量で数等した(同 内弦学)、第二部には同じ発手型コハク線を受験した(同内なみ)。

表 5 各根線度のマロネートによる、マウス計画ホモジキート

女子状の秘書	(%, M±m)
	段	RE
	断頭してか	ら20分後
対 照	K H	検定の危険率 (p)
2	3	(
8,5±2,2	27.2±2.9	< 0.05
9.6±3.7	51.5±3.8	< 0, 05
18.5±5.7	65.7±3,1	< 0.05
30,2±10,3	73.5±4.1	< 0.05
	# M. 2 8,5±2,2 9,6±3.7 18.5±5.7	新華してか 対 版 K 教 2 3 8,5±2.2 27.2±2.5 9.6±3.7 51.5±3.8 18.5±5.7 65.7±3.1

数6の統合

えごまましゃ		R	li		
塩塩中の	断段してから55~65分後				
OME (M)	対 原	試收	検定の危険平 (p)		
ı	5	6	7		
5 × 10-4	17.0±4.6	37.0±5.8	< 0, 05		
1 × 10-1	20.0±5,1	59.5±8,0	< 0.05		
1.5 ×10"	38,7±8,1	67,5±8,7	< 0.05		
2 × 10-*	46.6±3.3	75,5±11.4	< 0.05		

料されたデータを返了に示す。これらのデータは、米界物の電子 砂点、異様態、限度は、配けないでは、 では、まなが、配けないでは、 ではないでは、また別の電点が必要のは減るでは、コンドリアので このはなる水子でしたを制度することを表した。その他間は、ト リカルボンを中の内型の基質を配き返さよびコハク数テヒドロケ ナーゼを活か来することで表現する。 でうえの計画と言うコック数字とドッサーゼ回答(9 - ニトロ パイナレットテトラブリウムのもみマオンのナノモル/タケはオン パタ質)およびマラスのミンパ間のコハク数字とドッチーで回答 (9 - ニトロイエレットトラブリウムのカルマプンの目だ/ boar/9回の地域、M±m)に対する本色別の組成物およびコハク monte

動物の群	群当りの		M	罐
	動物の数	ff II	Ħ	リンパ球
対風	20	20,3±2.1	14.3±1.7	546±3,4
第一群(特 請求組成物	21°) 20	26, 6±1.2	30.8±1.0	656±8,7
で 云野 夕政) 20	21,8±0.6	26,3±3.0	643 ± 5. 1
核志の佐株	#	< 0.05	< 0.05	< 0.05

図1の死亡事曲線は、対風ラットの最大死亡事権が第一死亡事ビ ークと一致し(図1、曲線1)(これは高風射線量の特徴である)、 一方本発明の組成物の防衛作用によって、死亡率が低下するだけで なく、最大管が第二把亡率ピークにシフトする(図1、曲線2)。

この異性にいて、企即の政権機関制用のアルチテオン(GRIDと 税数関係として使用した(TS)edit Bishpation、1996、19 、191 では2 天、1175年、Justeen Fress 社、ペルン文芸的原 手別、こ この民様は、1887の歌からなる社に、(100ヶ/14世間東の政府 工程的自役をし、次いて記分後に「はと同様した。(1877の報義と 上記の記者系が、アルテオナンを得るした場合、第二章は1987を であったが、タットの所令は対策的が出きを確定なってほっかり開てる

グルタチオンは第一ピークにおいてラットの死亡率を後下させる が、その程度は半発明の組織をよりかさく、第三ピークにおいて死亡率を増大させ(別)、血線39周)、半発明の組織物に比べて数 対路器を作用ははるかに扱い。

持られた結果によれば、本発明の組成物は、中位の効率、そ有する総計総防御制として分類することができる。

本発明の組成物は低端に低い投与量で使用され(これに対してげっ 歯類物に対する有効投手量は 2.7g/加熱物は変である)、そし でその低い投与量によって重物のエネルギー代達が毎匹されて耐放 材板性が根末されることに特に施目すべきである。

胃の枯萎の酸を生成し分割する機能に対する本発現の組成物の作用を、マウスとイヌを使用して試験した。この実験では、体質が18 - 20kgでペロフ育選官 (Balor steeach fistula)を育するイヌと体質が20gのマウスを使用した。

イチの背分泌腺の酸を生成し分泌する機能に対する、各種の数年 量の木発明の組成物の作用を試験した。水5減中の本発明の組成物 そ、イチに餌を与える前に、質療管を達じて導入し、30分散に質の 分泌値を固定した。結果を摂るに示す。

 西 6
 イヌの背結説の数を生成し分出する機能に対する、各種の 投写量の本発明の組成物の作用(10頭の動物からなる群を

使用した)			
特許請求組成物	質の酸生成	₩の分級機	it.
の投与量	質 起	M±m	
(ng/kg動物体質)	M±m 育故のpli	異説の分配量 mi/hour	ペプシンの 分数数 aff/hour
0 (既を与える群)	7.3±0.4	7.0±4.0	0.45±0.06
	5.6±0.6	15.6±1.3	1.28±0.07
検定の低険率	< 0.02	< 0.001	< 0, 01
3,6	4,7±1,1	20.9 ± 4.1	2, 28 ± 0, 08
検定の抵険率	< 0.05	< 0.01	< 0.001
5.4	4.75±1,5	21.2±3.1	2.31±0.07
検定の危険率	_	_	_

住:pは先行する投与量に対する値と比較した場合の値である。

は高まり長期間にわたって背の分泌薬の活性は有意に増大すること に仲間すべきである。

イチの時分級な必要を出たりまする様式、ならびにイチの時後 組立な可能機能がよりが後のコック量だ。ドルサイーを開始して する本発の必要がつかるを使じた。本発が可能を使し、540 水やに入れ、540/大連動物をなりを発うで、実際を会じてする に関するである。 「一般のは大きなないでは、1000円では、100円で

3、502/142数的は第四位系数の末型項の超越数と同じ校与製金つい つき他の、43 (10回からなる目)の胃結構の健康とコハラ型を ドロサナーゼル性に対する所用の比較試験を行った。この試験は、 コハラ酸による胃分解器と機関活性の利率は低いという拡展を示し、 かっ本発剤の阻咳効とは異なり、胃の分泌に対するコハラ酸の作用 はもの多末と独立で減失したことを示した。

マウスの有限等の他を必定化がある。マウスの子を除 の出着かた方言されているボタ子物の見とに対する本界物の組成的 とついう他の用意で発生した。第一日の哲学の心物に、本等的 出版的を 1.5mg/kg時度がしたがりの世界重でなりた(別中 日本の一般のでは、アレギョカの一般を用でなりた。 り、第二日の他のには対でする重の本を抱ちした。第一倍分散に これらかのフスを解説、男と甲をを取りた。東は男们の通じ でなであからした。 <u>表 9</u> イヌの界結構の歴を生成し分配する派性と、イヌの界結構および 末結ミンパ球のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性に対する本発明の 組成物の作用(15種の動物からなる数や使用)

	数を生成する活性	9 AS	西 拉
段 粉	M ± m	タンパク質 の分泌量	2722
	育後の別	nal/pant の分数算し	の分配数 mg/hgur
1	2	3	4
空の質	6.0±0.6	151.8±39.0	1.55±0.4
本発明の 鼠成物	3.9±8.5	314.6±77.0	2, 52±0,8
検定の 出検率	< 0.01	< 0.05	< 0, 60)

表別の観念

		コハク酸デリ	ドロゲナーゼ! M±m	* 11
R	R	胃枯度、P パイオレッ リウムのネ ナノモル/	レマザンの	リンパ球、ローニトロ パイオレットテトラブ リウムのホルマザンの 類粒/hour/50縁数
		15 株	タンパク質	
1		5	5	7
<u>=0</u>	Ħ	22.1±2.7	21,3±3,1	796.7±46.4
本 発 版	明の 祖	29.9±2.6	23.9±1.7	899, 2±44, 3
検定 徴険	o ¥	< 0, 02	< 0.05	< 0, 01

差 10 マウスの質板線の限を生成し分級する話性に 対する本英規の減成的およびコハラ酸の作用

	お 動物の数			酸を生成する	9 #B M±	is the			
			の数	括性M±m	質内容物中の	質内容物中のペプシンの			
			育内芸物の対	質内容性中の 全タンパク質の 意、町	ペプシンの 養、μg				
-	1		2	3	4	5			
Ħ	2		25	5, 6 ± 0. 2	2.5±0.4	14.4±1.2			
日本部	一旦玩	ø)	20	5. 0± 0. 3	4. 8±0, 6	23.3±2.0			
H (글렸	ク酸)	11	5,7±0.2	3.9±0.9	18.7±2,1			
K	20	化快車		-	< 0,01	< 0.01			

表10と11は、本苑明の組成物が、マウスの質粘膜の機能活性の類

特表平6-510547 (7)

産出上がマスの計量と質の監視所での表力予算の全域についてコ ハフ酸より採れているという利点があることを示している。したが って、質と質量の報義力で本規模の観覚をによって替えたも、質 の分級がよびコハク量子とドロゲナーゼの環即活性の可能は(表7 参照)、収配と構での成プロセス (sucials processes)の活性だが 原因である。

本発明の超成物のコレラを予防する作用をメチニコフピブリオ語 (Wechnikev wibrio) を使用して生体外と生体内では終した。

<u>表。[1]</u> マウスの男と計画の記載中の高分子性合有量に対する本発明 の起棄性とコハク酸の作用(M±R、100mgの起車中)

MAKEN MAKE

聯報	60 EF	tt de co		×	
	動物の数		タンパク質 ag	RHA # E	DNA # B
21	甄	25	12.7±0.7	60, 0 ± 3, 5	14.8±1.6
質し	群 (7 成份)	20 20	16.5±0,3*	67, 5 ± 3, 1*	20, 5±2, 7*
35	算 ク数)	11	12.1±0.9	70.0±4.7°	13.1±1.1
			表11の終き		
勒也	Ø \$\$	群中の		F E	
		動物の数	タンパク質(町)	RNA(#8)	DHA(µg)
ij	BR	25	14.7±0.7	73.1±3,6	15.4±1,4
質量	以 (2 成物)	· 発明 20	16.6±0.8*	72.2±3.1	20, 9±2.2°

第二時 コハク酸) 11 14.4±1.2 74.5±4.4 15.6±2.7 住:*) は対照と比べて繋があることを意味する。p<0.05

ビブリオ語の発動(力部:10) も。14と、各性能力を影響の名 で容易した年刊の伝統やの路(長112年間、1 14に導入し、打 でごり解析インチェベートした。我でマブンチェベートしたを制 の影体を、アルカペイトンフェルダル、マン・3 2がんのでも可じて 事をした。2 14年後にアリオモの月底を行からからがんの形態 の気体をアルルリ性の過ぎ天準中で対でして特更した。44年終 に、第天上のビブリオ田の日本で、一の世でおとした。14年終 に、第天上のビブリオ田の日本の経の性で、第一の間(予用の日本 をを任む民士とたりの事のの展立とい関し知识)で助すると、 ビフリオ田の間後と対を影響するとと表している。

この実施には年度が終った。のマッスを使用した。24回の総合 が16日間解析には、3.7824人場合物体量の数字美で、不受効の組成 何の数を1日に3回づつ日のなわた、加減の場合からな写到 ほには、同意の本を含わした。2日日に、対照日に、ピッド市局 最初度と大海(19)、34世を共した。実践は5月間に近した外 ビブリ市産をポトアの20分目に、上巳の数字量で本美別の組織物の 類を使われた。

巻 12 メカニコフ・ビブリオの生存能力への異なる 液体の本証明の額は他の外差

遊皮の本発明の組成物の効果							
本品明の組成物の成分		本発明の	組成物の	政庆、 μ Μ			
コハク数	3	0.3	0.03	0,003			
クエン数	6, 5	0.05	0, 005	0,0005			
ピプリオの コロニー数	0			0			

ビブリオ培養物の導入後(時間において、動物を解棄し、胃を納出し、そして胃の内容性をアルカリ性ペプトンのプロスを含有する

びんの中で37でにおいてインキュペーションした。ビブリオを肩定 するために、24時間様に各ゲ人の内容物の放料をアルカリ性栄養等 天の中で37でにおいて生愛した。48時間において、漢文上のビブリ オのコロニー種を計算した。

この研究の構築した、ビブリオは対象性の中で発展されたが、 健康者において、ビブリオのコロニーの環境は概念されたかった。 今年度か一切まの中でスタンとから、300m-25s 2の日ラット (日 1555の気味から成る) 全度用して、本税の回復物の起電物の目標 所とした。任日の飲みて、マクスについての未得が可能電像の目。 1550004/12世帯をまであり、そしてラットについてのそれに対象 1574年後期末であることが発表された。提供内心まで、マクスに ついての11.85500m-27世帯状態を発え、1

本発用の販売を発生まで「1800年の(1800年の前)かど び名庫 1800年の、日ののう。 (480年の前の前)には、7.3 かよび 300kg/加速物体室(日の前位や)の投き量できた方型化学 することによって、光限切る組織の登録の音能を研究した。この 組成、単位の目が、およびはこれで何点が考定化を対象とな ないことが参えた。そのうえ、未収入の流体を指すが開発化を対象とな ないことが参えた。そのうえ、未収入の流体を指すが同様化を対象 高度が高度が高生性などない、一般、交響、急性機能とよび 本盤を持ちが上生せるとない。、一般、交響、急性機能とよび 生態・受験を対象となると、一般、

320人のアルコールの里者および20人の傷度なポランティアを使 用して、本発明の組成性の健疾的試験を解酔学的病法において実施 した。

10人の人々における急性中盤のプロセスにおける本発明の総立物 の効果を研究した。 専門家の評価を使用してそして時間的な話の特 性を評価して、本発明の組成物の効果を評価した。試験の前に、議

特表平6-510547 (R)

型のプロセス、存分性、心臓力を高の機能を領含する日常的接着を ポランティアを実施した。最近の飲者のデータについてたずねた 3.75at/kg体質の役斗量の本発明の挑成物およびブラシーポをポラ ンティアに投与し(ゼラチンカプセルの中に入れて)次いで20分後、 A. Ro / ki体質の対互量で研究のアルコール検修を与えた。プラシ 一式の受取得お上び太際間の設定物の受容等。 久式ランティアをす ルコールの中毒を観察した。アルコールを飲んだ後、ボランティア を連続的に観察して中毒の動力学およびその特徴ある特色を研究し た。75%の場合において、真質なはブラシーボと比較して太祭期の 征成物の明確に発現された効果を認めた。本発明の超成物の効果は、 **後得別された情待運動反応をもつ思考において経緯される。本発明** の新成物を使用して、後度お上び運動の事業が観察されず、行動お とびほについての意知はよりすぐれ、けんか、食物の抑制、砂酸物 は前失する。一般に、ブラシーポと比較してポランティアへの本発 明の組成物の効果は、より滑らかな行動の反応においてそれ目体を **是現した。50%の場合において、中郷の絃少はプラシーボと比較し** て芸する特部が少なく、アルコール中華はより少ない後作用、例え げ、寶寶、華心、韓名、女社の悪化を引き起こすか、おろいはそれ らまったく引き越こさない。そのうえ、ポランティアは、本発明の 組成物を使用すると、アルコール中等は「其常」であるという感じ を有し、運動および話についての自制を保存することができるであ Ai.

時間的な数の特性を呼吸することによって、関一の思想における 出発期の根本性のボアルコール活性を研究した。性の性性の結果に 基づいて、ボランティアを3群に分割した。この研究第2人間、第 28回および第2回に示し、ここでも、はパックグラウンド値に対 する全体の中止期間(%)である:kはパックグラウンド値に対す

る全体の相対的期間(光)である: 100%は1月間の割鎖の間のボ ランティア (安静状態) の個々の私のパックグラウンド値、すなわ 5、算術平均である:実績は全体の中止期間の変数を示し、そして 点線は実験の間の相対約中止期間の変動を示す (p<0.85)。

よりよい理解を提供するために、各関節を2つの部分割し、ここ で、それぞれ、2 A′、2 B′ および2 C′ はアルコールおよびブ ラシーポを飲んだ後の話のパラメーターの安酷を示し、そして2人*。 2 B * および 2 C * はアルコールおよび本発明の経症物を致んだき のパラメーターの皮脂を示す。アルコールおよびブラシーボを飲ん だ後の第1群のポランティアについての両者の話のパターンは同一 方向に発生し、すなわち、ゆっくりなる傾向を示した:30分におい て、飲んだ後、全体の中止期間は53%だけ増加し、そして相対的中 止期間はパックグラウンド値と比較して58%だけ増加した(参照、 第2人間、揺り入り、アルコールおとび本英雄の組成体を作んだ 後、節句分のこれらのパラメーターの皮脂は、それぞれ、11および バックグラウンド値の28であり、そして80分において、これらのバ ラメーターは初期領に減少した(参照、第2A回、部2A')。

アルコールおよびプラシーポとアルコールおよび出発用の組成物 を飲んだ後の第2群のボランティアは、バックグラウンド値と組み 会わせて疑のパライーターの無要性の変数を表したが、これものな 動は異なる方向に発生した(参照、第2日間、前2日、および2日、)。 第3群のポランティアは何一の採肉を示した: 酢のパラメーターは 異なる方向に発生した。初期値の差にかかわらず、第60分について のパラメーターの助力学は話の発見された加速 (第20回、超201) または過くなること証明する(第20回、邦20°)。

アルコールおよび本発明の組成物を飲んだ後の第1および第3群 のポランティアの話は非常にすぐに正常になることに体気すべきで

ある。したがって、本品明の組成物は明度なアルコール保理性およ び解毒派性を有する。

10人の体液なポランティアを使用して、呼吸するな気の中のアル コールを長への主発性の対応性の外集を選択した(何姓の他のアル コール含量により)。ポランティアに3.75mg/kg体質の投与量で水 発明の組成物を含有する水溶液を与え、20分後に、 0.5g/kg体質 の技与量で40分のアルコールを放与した。アルコールを飲んだ後、 呼吸する意気中のアルコール会員を設定した開発で決定した。この 研究において、本発明の組成物の拡発性反性は器官からのアルコー ルの加速された除去、および 0.1~0.25から 0.6~0.8 g/時のア ルコール部除定数の増加から空ずることが証明された(p<0.05)。 強い飲酒の発作を停止するためにクリニックに来た、第2~第3 段階のアルコール症に描む単者において、アルコール禁断症候群の 発生への本発明の組収物の効果を研究した。クリニックに来たアル コール中等にほむすべての思考は、血統中のエタノール含量は1.5 ~3.5 g/kg体質であった。神経強硬素、トランキライザーおよび 洗うつ裏の投与を包含する日常的治療を第1群に施した。第2群に 日常的治療を施し、そして3~4mg/kg体費/摂取の数与量で本発 明の組成物を改与した(合計の1日重は9~20mg/kgの体質であっ たり、集り付け自治の投与者の実際可の対応性のみを受与した。 **患者の状態は、主要なアルコール製新症検算を発達する程度を特**

性決定する球で評価した。各庭核群は4球系(8~3球)により群 回した。再られたデータを表13に示す。表13が示すように、本発明 の基成物はそのアルコール解毒质性に関して強力な日常的治療より 効果が低いが、後者はある数の望ましくない動作用を生成する(例

まげ、塩本 原せんリタ) -

表 [3 アルコール禁断症候群に悩む患者の状態への

#	発明の組成	物の効果(味、	M±m)	
	群中の		192	14
型者の数	显者の	校年前	調整物	班拉拉
	敢		2 B	3 8
第1 群 (日本的治療)	25	12, 2±0, 91	6.4±0.95	2.1±0.23
第2群(日常的 治療十本発明の 組成物)	27	13.5±1.2	5. 6±0. 65	2, 3±0.55
第3群(本発明 の組成物)	11	14.4+2.4	5 5+1 00	1 7 + 0 70

本発明の根底物の新取得15~20分に、アルコール中華に採われた は異常の低下を示し、自己罪傷を再び復得し、「精神力が明整であ る」ことを告げ、そして本発明の趣成物の投与の第1日に、患者の 状態は改善され、そして食欲が氣吹されることが発見された。

計数消度の評価(整単な数の対に加算、合計(8(対)は、クリニ ックに到着後10~18時間に、第3群からのすべての里者(本発明の 組成物を与えた)は仕事を実行することができ、そして計数法定は 32±1.2 配号/分であった。日常的治療を施した患者の第1即にお いて、この進度は19±1,8 配号/分であり(p <0,001)そして思 者の25%は高度に型害された反応のために仕事を実行することがで きなかった。射記器の器で、クリニックにおいて3日後、仕事の米 行のために要求される時間並を提賞することができた。

第2段階一第3段階のアルコール底に悩みかつ外来処理を受けて いる里省への本発明の組成物の効果を研究した。思考の第1間を1 ~ 1.5g/kg体質の投与量で毎日飲酒している期間の間に検査し、

特表平6-510547 (9)

そして苦?数を強い作者の存在の間に投表した。まみ間の根皮物を 単者に3~4mg/kg体質の投与量で3~4個/日、3~4日の政務 の間および飲養後3~(日間投与した。第1群の患者において、木 発明の組成物はアルコール中華のパターンを変化させた: 多辛盛が 切磋な技術制なしに発生し、自制が改善され、改要的行動が有意に 減少した。食欲が改善され、中央後の障害が有更に減少した。これ により、炊酒が減少し(禁酒まで)、患者の一般的状態が改善され た。本発明の組成也を寛解の間に投与されたとき、後に再発を引き #: Lた(日の作者は各作用をしたず (は感の検問かし) をして用 発を引き起こさなかったことが認められた。第2種の患者は本発明 の経底物の摂取等1~2時間ですぐに本事項の経療物の効果を成じ た:単者の「精神力は明確になった」、単者は「しらふになった」。 思者の75%はアルコールの少ない依存性を感ずるか、あるいはまっ たく感じず、「アルコールをそれ以上飲みたくない」と便者に会げ た。このような感じは、本発明の組成物の摂取性異なる期間、遊気 4~12時間において現れた。本発明の組織物の投与は中毒法の症状 における様性の変化を引き起こした。生者はよりよいことを感じ、 食欲を改修し、「より少ない不満見さ、我れ切った状態」を感じ、 接触力は眼界になった。異常の15分け太英雄の組成物を没見まれる 育 2 ~ 3 日間炊荷を続けたが、アルコールの1 日登は有差に減少し

アルコール装新店袋はを中止する外交装置を受けている仕事した **単者への本発明の延成物の効果を研究した。患者の第1群に、トラ** ンキライザー、依うつ高、オキリ酪酸ナトリウムの投与を包含する 日常的治療を施した。思考の第2群に、3~4mm/kg体質/研修の 放与量(9~20mg/kg体質の合計の投与量)で本発明の組成物の部 故を投与した。卓者の状態を、主要なアルコール無新症候群を発現 する程度を特性決定する地で評価した。得られたデータを表14に示

英 14 アルコール技術症後群を中止する処理を受ける思考の

状態へ	・の本発明の組	成物の効果(球、M	± m)
単者の群	群中の	段	Rif
	患者の数	如整物質取 1 日	調整物研取 2 音
新(群 (日常的治療)	10	8,9±1,1	4, 2 ± 1, 2
第2替 【本発明の框架	Ett) 19	2.1±0.00	0,8±0,03
PP 54 m 24 45 m		-0.01	

変14が示すように、患者の第2群において、本発明の結点他の延 取後12~18時間においてさえ、禁新症後群は実際に破疾されなかっ た。処理の第1日において単者の50%は、低下した「アルコールの かわまし、よいまげん、食物の改株を収めた。

気候の段形の低下体のアルコールは新用機なの数異段等による意 がへの太空間の対応性の効果を出立した。中をけない作者のみたち 中止するためにクリニックに変たか、あるいは外交信量を受けた。 本発明の組成物の投与は飲酒後第3日から開始した:本発明の組成 性を3~4 mg/kg体盤/研算の投与量で2~1回/日で4~6日間 挫辱した。本発明の組成物で処置した患者の30~90%は、非常によ りすぐれた感じ、腫瘍および食欲を有し、効化不良および胃の痛み は前尖したことを認めた。

こうして、これらの研究の結果により、本発明の低点物がアルコ ール保護およびアルコール解毒活性を有し、器官からのアルコール の除去を加速し、飲着およびアルコールの放存性を減少することが

mant.

エネルギー代謝への本発明の証成物の刺激効果を研究するために、 20人の佐血圧症の患者を使用してクリニック実験を実施した。 草省 において、本品明の胡皮物の3.75mg/kg体質の投与量の毎日約役与 前および数与後20分に、収益期および拡張期の血圧を測定した。得 られたデータを告付に示す。

_		áŒ. ≈zHi	t, M±m
R	Ni .		
本発明の	級成物の前	95 ± 2, 9	62±2,2
お死明の	組成物の後	122 ± 3. 3	78±3,6
は終の (rate o	< 0.05	< 0.05

近15が示すように、本発明の組成物はエネルギー代数を改善し、 これは平滑心臓筋系の緊張の増加で発現される。

11人の施康なポランティアおよび 498人の胃臓の病薬学に揺む単 ボ・分型を保持する様性の表面の質者(97人の思考)。分泌が減少 した慢性の表面の背炎(74人の患者)、分泌が減少した複雑の広く 止かった事権事務性背炎(177人に集者)、育済遺を伴う分泌が増制 した修性質を (2(人の生者)、十二指結液癌を伴う分泌が増加した **恐ゃなら(A4人の先者)、影響を受けた組および陰区器をもつ拡散** した質炎 (30人の患者) および後性の紀大した質炎 (15人の患者) を使用して、胃枯燥の敵生或および分部機能への本発明の組成物の 製産効果を研究した。

診断は現在使用されているすべての胃臓疾患の診断方法に基づい て評価した。太瑩所の経成物は15mlの水中の溶液で 4 mg/kg体重の 役与量で経口的に役与した。 G x g / kg体質の役与量のペンタガス トリンおよび 0.1miの 0.1%の旅程の登録者のヒスタミンを比較期 契物として使用した。空の質に対して50~60mmileの食圧の連絡的パ ルスの真正吸引を使用して質能を抽出した:本発明の組成物または 比較調製物の摂取後20分に、抽出を実施した。さらに、吸引のHプロ - プルレコアリドグラフを使用して、製肉の心を設定した(食の質 についておよび本発明の組成物または比較調製物の原放後に)。本 受明の禁止物をたは比較調料器の選入の資お上げ後に、 耐レベルを 記録し、そして「アルカリ性時間」をノラー (Holler) 試験を使用 して決定した。州ーグラムを有法すると、州レベル、「アルカリ性 時間」(AT)、水素イオン分泌速度(HISP)、酸生成の反応速度値的理 佐(KFA) を決ました。

操作資金に採む患者における質分裂への本発明の組成物の効果を 研究した。この研究の結果を表16に示す。表16が示すように、胃分 終のすべての特性に対象効果を生成し、分泌量、酸性度、酸性成分 の比重、発酵、微およびペプシンの負債の境額を引き起こす:異中 のpHレベルは酸塩に低下し、KFA は増加し、ATは減少し、HISPは加 まする.

慢性胃炎に悩む患者におけるペンタガストリンおよび本発明の証 成物の利益効果の比較研究を実施した。両者の調製物は、前一の患 者において、胃分泌に対してほぼ周一の効果(胃液量、酸性度、部 分的敵分泌。ペプシン含量、酸およびペプシンの負債)を生成する ことが発見された(p>0.5)。同時に、50人の犠牲育炎に協む思 者のうちの12人はペンタガストリンに対して無反応性であった。す なわち、この間要物の衝撃後、動性度、ペプシン会長、塩酸の負債 およびペプシンの負債はゼロのレベルに止まった。質内の別割定に おいて、これらの患者におけるpilの初期のレベルは 3,5~6,8 で変 化し、そしてノラー試験後、これらのレベルはアルカリ作物(8~

9) に毎加し、これは試験期間(1~1.5 時間)の間間一値に止ま った。育分品のベンタガストリンの到底後、同一の患者における明 レベルは無意味に変化し (6.5 ±1,06~4.69±0.92:p>0.25)。 そしてノラー試験はATの減少を引き起こさなかった(p > 0.5)。

菱 16 後性胃炎に悩む思考における胃分泌への

胃分泌の	特性	基键分档	到改された分品	放映の 信頼度 p
野内容物の	体被 M±m	0.07±0.005	0.11±0.01	< 0, 002
設度 smol/L	M±m	5.32±1.37	49. 60±5. 83	< 0.001
酸分泌分	M±m	19.62±0.95	38, 84 ± 2, 12	< 0.001
塩酸デビュ maol/時	M±m	0, 28 ± 0, 08	4. 04±0,50	< 0.001
ペプシンラ ロノゴ	Ey F M±m	0,55±0.02	0.25±0,03	< 0, 001
ペプシンデ III/阿	KI.	3, 22 ± 1, 28	19, 85 ± 3, 67	< 0.001
ρĦ	M≭m	8.01±0.18	2,04±0,38	< 0,001
KFA men.	M±m	2, 07 ± 0, 37	8.93±0.77	< 0.001
AT 53	M ± m	20, 90 ± 2, 52	12.36±2.10	< 0, 02
経代 野	M±m	1. 72 ± 0. 36	3, 73±0, 52	< 0.02

この群の品者における智分がへの本発明の組成物の効果を研究し た。この研究の結果を表17に示す。表17が示すように、本発明の組 成物は、ペンタガストリンと対照的に、敵および発酵物の生成を利

ガストリンを本発明の経成物の投与後1日に投与したとき、ペンタ ガストリンはこの群の急者における胃分泌に非常にいっそう強い効 悪を拡成した(参照、器18)。

五 18 質達協および十二指語液体を伴う後性質炎に協む主要における 質分泌へのペンタガストリンの効果(本無明の額放物の投与後 CR#1.624)(2110##0#)

開分間	26 120	本発信の組織物により	ペンタガストリンによ	試験の 信託度
# te	分 総	報酬された	り到底され た分部	p
分数件数 成 Min 向 Min 向 Min	56±4.2 3.5±0.29	120±6.3 1.7±0.11	178±12.7 1.4±0.14	< 0.05 < 0.05
塩酸デビット maol/特 Mェロ	2, 0± 0, 27	9. 2±0, 68	17±1,44	< 0, 05
ペプシンデリ 相/時 M土田	€ y } 4.5±0.6	5, 9± 0, 75	5.0±1.05	_

同時に、本発明の組成物をペンタガストリン後1週に投与すると き、前足調整物の効果はほぼ同一であった(p>0.5)。こうして、 **摂取後でさえ本発明の組成物は胃粘膜の生体エネルギーのプロセス** および生理学的活性の野散を引き起こし、この野激は少なくとも24 移動の外状やする

異なる形態の後性背炎(参照、表19)の患者:健康なポランティ ア (育内容物の分面研究を使用する)(存限、※20) : 分絡を保持す る芸術の慢性質炎および分泌が減少した慢性の萎縮性質炎に揺む型 む(お照、表21):胃胰病および十二指導液薬を伴う慢性胃炎に振 む草者(お煎、姜22)において、質粘膜の酸生成繊維への木発明の 符表平6-510547 (10)

数するが、質内容物の体徴の値は、本発明の総成物およびペンタガ ストリンで刺激後、わずかに異なる。本発明の紅成物のこの効果は、 本発明の組成物が胃結構における生体エネルギーおよび代謝プロセ スを話性化し、そして胃豚の定形細胞および中央細胞の機能抑制を 低下または排除するという事実に関係する;したがって、本発明の 組成物はペンタガストリン無反応性塩酸欠乏症をもつ後性胃炎に悩 む患者の処理に使用することができる。

^	٧.	9	# 7	٠,	4	,	×	扊	æ	性	Ą	N.	. 大	2	Ω	٤	b	2	b.	姓	×	炎	にけ	ĩ t	患者
12:	b I	t	5 %	H	B)	^	Ø	*	ž	Ŋ	Ø	£E.	城	物	ø	ø	¥	(12	ı,	o		# 0	o EI)
n:	n l	3	o o			3	2	2	ij	z	ŀ	ŋ	>	_	本	꾰	ij	0	紅	成	t	_	į	S Me	0
够	ŧ	É				5	į,	έŧ	a	n	rz				Ė	製器	Ø.	æ	n	æ			ſ	f fil	Œ
E.	7	į	th o	#M	改士	m	0	. 6	57	±	0.	15			0.	. 1	11	±	0.	26			-,	· 0.	25
200 C	Ť,	-	L	м	±	m			0	±	0					32.	. 0	±	3.	44				< o.	001
R 5	91	3 1	4	М	±	m	ı	5. :	25	#	٥.	86			2	5. :	25	±	ı.	93				0.	001
性品	i i	7	ř,	h M	±	m			0	±	0					١. ١	15	±	0.	19				0.	001
287	/*	ŧ		М					0	±	0				0.	01	15	±	0,	02			<	0.	01
287	1	-	ナデ	Ř	ž	1			0	±	0				ı	. :	21:	±	a .:	34			<	0.	002

隣岸試験において、本発明の組成物およびペンタガストリンの効 果は病理学的特性に有意に依存することが示された;これらの効果 はこれらの調製物を投与する連続に座として協存した。こうして、 両者の調製物は胃液薬および十二指基液薬を集り操作費をに悩む点 者においてほぼ同一の効果を焦症した(ロ>0.5)。1.かしベンタ

経成物の効果を研究した。

表19、表20、表21および表22が示すように、本発明の経成物は、 健康なポランティアおよび異なる形態の質炎に悩む患者の両者にお いて、胃粘膜への切除に発理された効果を生成する。

< 0.05 17.50±6.53 > 0.05 4.04±2.21 7.04±2.56 > 0.05 ő < 0.05 0.55±0.05 1.59±0.09 7.34±1.23 2. 40± 0.32 0.00±0.00 0.32±0.03 異なる形態の微性胃炎に値む患者における異格数の 90 金融版 meq/l M±m 1.13±0.90 73 0.12±0. 酸生成機能への本発剤の超成物の効果 < 0.05 政章 學者 6月 < 0.05 < 0, 05

10,18±1.56

0.47±0.09 3.05±0.35 8.6±4.52 製料医表/小砂筒ボジ/十二倍砂原理(84人の単物)

異数数/分割減少/別数値(21人の影響)

0±0 15.8±5.8

0±0 14.0±5.6

15.56±3.62 5, 70±0, 52 2.82±0.34

修姓表面界本 (分級保持)(97人の患者) 3.51±2.32 毎校長部界及 (分部減少)(74人の送金) 1.04±0.34

無難なれた

a

*15 使性异类の状態

	pt 20	
健康なポランテ	ィアにおける質粘膜の酸生成機能への水発引	í
の組成物の効果	(日人のボランティアの群)	

胃液部分の姿号	遊離協議 #24/L M±m	金 集 酸 #pg/L M±m
第1部分(0分、蒸锭分配	6.6±3.4	23, 3±16, 3
第2部分(15分)	7.0±2,3	25,3±9,0
第3節分(30分)	11.3±4.0	25.6±13.3
第4部分(45分)	11.3±4.0	27.6±13.3
第5部分(80分)	5. 5 ± 2. 3	18.6±5.3
本発明の	組成物による刺激	
第6部分(75分、分泌の利	微) 22,3±7,8	89.3±7.0
第7部分(90分)	55.0 ± 24.3	81.3 ± 23.3
第8部分(105分)	44. 0±6.6	72.3±17,6
第9部分(120分)	47.3±11.0	64, 5 ± 28, 0

変 21 疾星の間岸的形態学的パージョンを考慮した慢性胃炎の患者

単数部分の参与	会校を保 機能表面 (87人の)	サしている 男美 の群)	分数が続き 実験性質炎 (48人の思	した後性 者の群)
1000047	是整度破 mg L M ± m	全性版 meq/L Mim	遊館塩間 get/L M主m	全型数 acc/L M±m
新 1 部分 (0分、高度分泌)	2.5±0.5	21.5±7.7	0±0	8.4±1.2

第5部分(60分)15.0±3.0 39.0±4.0 0±0 12.8±8.5 本発明の組成分による判徴 京6部分(75分。 羽蔵された分泌)18.5±10.0 51.7±21.6 1.6±1.2 24.0±7.68

第3部分(30分) 7.0±2.5 28.0±8.8

第4部分(45分)11,5±2,6 33,0±6,0

第7部分(90分)27.5±8.6 56.0±23.0 0±0 10.0±1.2 第8部分(105分) 28.0±8.3 54.5±23.3 0±0 10.8±1.76 第9部分(120分) 30.5±12.6 54.5±19.8 0±0 8.8±1.36 質潰瘍および十二指導潰瘍を伴う慢性質炎の患者における Strong care of the strong con and a

別 10 級 4	取压集员	18への不発明:	の経際間の効	果
質疵部分の番号 ―	提性製炎 (21人の	/育茂語) 単者の計)	・ ・ ・ ・ は は り り の 単者	二世級法等の料)
	遊離性機 簡定単位 M主m	金貨車 数型車 M土m	避難塩酸 減定単位 M±m	全型器 施定单位 M主加
第1部分 (0分、差配分配)	0 ± 0	15,0±8,5	16.0±3,1	52.0±9,2
第2解分(15分)	0 ± 0	27, 0 ± 8, 0	50.0±15.4	48, 0±23, 1
第3部分 (30分)	0 ± 0	20.0±8.2	59.0±16.5	127.0±20,5
第4部分(45分)	0 ± 0	28.0±8.5	86.0±14.3	100, 0±19, 8
第5部分(60分)	0 ± 0	27.0±12.2	42, 0 ± 21, 0	68.0±23.3
	本発明	の組成物による	5 可微	
第8部分(75分、 分部の判決) 2:	.0±8.7	59,0±11,5	80,0±13,2	93.0 ± 20,8
第7部分 (90分) 51	.0±10,2	81,0±12.5	78.0±17.4	88.0 ± 25.5
第 8 部分 (105分) 58	.0±8.5	97.0±17.5	50.0±12.1	\$5,0±22,5

第9部分(120分) 55.0±12.0 77.0±11.0 74.0±12.0 88.0±23.6 健康なポランティアにおける胃粘膜の酸生成機能への本発明の組 成物およびヒスタミンの効果の比較研究を実施した。この目的で、 異なる順序で前記調要物を投与した後、胃の酸生成機能の特性をこ れらのボランティアにおいて研究した。結果を表23および※24に示

表23および表24が示すように、本発明の組成性およびヒスタミン はこのような効果の期間および放送に関して胃の微生症機能に対し て同一の効果を生成する。しかし、本発明の組成物は延口的に役与

Ť.

3.0 ± 0.03** 21.1 ± 2.7 ** 3.90 ± 0,11 ** 6,92 ± 0,73 **!

32, 4±3, 4

注:*) 基礎分彰との繋が質果であることを単珠する、p<0.05; 11) 表現分格との能が異実であることを意味する、p<0.05。

数数位数 meq/L M±m 1.20±0.03

20 20 40 30	なな数を指すされ、サード・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・		THE PERSON NAMED IN	I WAS EXPO	
A CO SE CO	6 日本の成生の質能へのにスタミンセよび不発明の組織物の効果 (11人の群)	グミンおよび不多	4男の組成物の2	4果 (11人の野)	
Xの取削機 数数の分数	然现分 起	という みんじれい 多質ない 多質ない 多質ない 多質ない	数 では が が が が が が が が が が が が が が が が が が	大部分の存むの日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の日本の	末編 孫法 明代 明代 明代 明代 明代 明代 明代 明代 明代 明代 明代 明代 明代
Hr. No.		**		された分階	の分割
med 7 Cham	M±m 2,80±0,17	8,00±0.29**	8.00 ± 0.29** 15.8 ± 1.6**	10,5±0,33" 5,8±0.5"	5.8±0.5
数は数 104/L M土	単数対象 meg/L M 土田 1,28±0,14		E. 5±0, 27*** 15, 3+1, 4***, A ED+0 96**** D 74:0 10***	1 1 1 1 1 1 1	107.00

註:★)諸政分総との並が貧実であることを重珠する、p < 0.05; **) 諸説分泌との数が質楽であることを意味する、p < 0.05。

4.70±0.12" 4.6±0.5" とシース性呼び ス性呼び 多利間部 ミ体の 整旗なポランティアにおいて米発列の組成物験1時間にヒスタミンを収与したとき、 異核数の酸生成類能への本発明の組成物およびヒスタミンの効果 (11人の群) ヒンさ分 スピれ記 ク制だ 5. 40±0.09° M±m 1.07±0.07 茶园分談 質数の生成 数据の特性 をなか。 meg/L

表 23

25にポす。

遺談アルコール症に届む危者における胃粘膜の躁性或機能への本 発明の組成物の効果を研究した。タリニックにおいて質核の分面の 研究を実施し、アルコール禁新症候群の第3日に、単者における腺 生成および分級の機能は有限に減少し(第1部分における質液の量 は2~5mlに減少した)、かなりの量のムチンが存在することが示 された。本発明の起或物の投与は胃粘膜の酸症或機能を制蔵し、胃 内容物の量を増加し、ムチン分部を改善した。この研究の結果を表

£ 25 アルコール製新座鉄鉄の第3日における後性アルコール座に揺む 患者における胃粘膜の酸生成機能への本是明の組成物の効果 (10人の単省の群)

質数部分の参号	避税協議 GEG/L M±m	金 覧 酸 Mまm
第1部分(0分、差视分泌)	0.85±0.39	8.37±1.70
第2部分(15分)	1.15±0.39	11.80±1,80
第3部分(10分)	1.45±0,35	11.50±1,90
第4部分(45分)	2,35±0,53	14, 20 ± 3, 99
第5部分(60分)	1.40±0.33	11.60±1,90
本発明の証	成物による刺激	
第5部分(15分。 判置された分泌)	4, 70±1,30	19, 30 ± 3, 30
第7部分 (90分)	6,86±1,20	21.30±2.50
新 8 部分(105分)	4,59±1,10	16.80±1,80
第9 解分(120分)	1.40±0,60	10, 20 ± 1, 90

學者の同一の群を本発明の組成性(合計の | 日豊ま'~12mg/kg体 重)で処蔵したとき、第1日の終わりまでまたは第2日の始めまで

符表平6-510547 (13)

に、これらの急ぎは改善された全数を経識し、苦味は前失し、排便 は正常となり(便能は放失した)、そして本発明の顧卓物による処 堂の4~8日後に、質裕期の数生成機能は正常となった(非原、表

<u>墨</u>201 アルコール域新型被算の投稿において使性アルコール値に指む 皇者における質格質の数主皮機能への本発明の超載物による(参~6目Mの数型の効果(10人の患者の詳)

S-COMONIA ON A	OVOTAON	
胃液部分の委号	避難塩酸 peg/L M土m	生 等 L M±m
第1部分(0分、基礎分級	5.96±0.90	22, 50 ± 1, 30
第2回分(15分)	6.08±0.90	23.10±2.20
第3回分(30分)	8,62±1.10	24.10±1.70
第4部分(45分)	11,22 ± 1,20	27. 40±1, 70
第5部分(60分)	13,05±0.93	31.70 ± 1.68
本発明の	終成物による判数	
男を紹分(75分) 利敵された分裂)	32, 50 ± 3, 00	59.90±4.30
第7部分(90分)	58.80±5.20	89. 90±7, 10
第8部分(105分)	52.60 ± 5.00	83.30±5.60
第 4 起分(120分)	46, 10 ± 5, 00	76, 50 ± 5, 00

外来患者における買内容物の分面研究は、食欲が悪化した患者に おいて、胃疫中の環酸レベルは多少減少することを示した (お照、 毎27)。

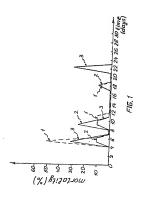
<u>班 27</u> 後性アルコール症に損む好来思答における胃粘膜の酸些成機能

への本発明の組成物の効果(20人の皇者の群)	
育技部分の書号	建雑性機 mag/L M±m	± mg ZL mg ZL M ± m
第1部分(0分、基础分部)	3,52±0,33	19, 90± 0, 89
第2部分(15分)	4,02±0,38	21.40 ± 0.78
第3回分(30分)	4.71 ± 0.31	23,80±0,66
第4部分(45分)	4,94±0.41	25.05±0.53
第5 部分 (60分)	4.52±0.37	22. 45 ± 0, 42
本品明の組	成物による刺激	
京6部分(75分、 何波された分泌)	8,95±0,67	27, 75±0, 48
第7部分(90分)	10.70±0.42	31.60±0.00
算 8 即分(105分)	11.70±0.36	33, 35±0, 36
第9部分(120分)	12, 30 ± 0, 42	33, 75 ± 0, 78

基 24 後数アルコール底に悩む外来患者における質粒感の酸生成機能 への本発明の組成物による5~7 8 減の処態の効果 (70 kの果実の数)

育政部分の番号	遊離旗隊 BDG/L M士m	金 塩 跳 neg/L M±m
斯」部分(0分、茶提分)	8) 8.40±0.57	22. 65 ± 0. 70
第2部分(15分)	6, 89 ± 0, 60	24.00±0.96
第3部分(30分)	10.44±0.80	27.60 ± 1.10
第4 何分(45分)	9.00±0,55	28, 15 ± 1, 68
第5部分(60分)	5,90±0,35	19. 25±1.02
本発明の	経成物による刺激	
X 5 時分 (75分。 対数された分割)	21.35±0,72	94.65±2,10
第7部分(80分)	53.85±3,50	89, 10 ± 5, 90
# 8 # 分(105分)	43.05±1.56	72.15±3,00
8 解分(120分)	44.60±2.02	77, 20 ± 4, 20

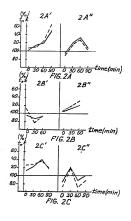
産業上の利用可能性



转表平6-510547 (14) 手 被 被 正 ♥(カス)

∓ж8#4л 6 п

41万



#	新疗基官	я	£	at	及						
ı.	事件の	表示									
	P¢	T/1	R U 9 2	/01	13	4					
2	発明の:	56									
	RT.	au-	小店台	e# (., x.	ネルギ ・	-itma	R Rt	接の数を	生収し:	9446
	概拾	£ 61	at.	mett	ERY MI	関数と	ミコレラ	相性	E#78	医系统	849
1	HEE	f 5 1									
	事件.	Łos	156		***	件出填,	ų.				
	兵名	9 8	270	-ĸ,	ત છે :	+ 71	/2 tz	ンフナ	(# 9 &)	
4	代祖	٨									
	保税	TI	15 X	R SE	Ec.	/m-7	TR 8 #	104	静光龙	/ME	ı
		R N	特许统	林平吉	18F 1	E # 35	04-072				
	政者	φū	± (1	151) T	田	鞍		-		
5.	祖王会会	f O B	111					£			
	ant	ŧŒ.									_
6.	被正の2	12								4	
	明期	ą. n	求の観	ERU	X1	ORI	X.			1	64.0
7.	雑正の月	18								10	Male in
	988	s. 21	京の箱	a a o	H PF	our	文の数	& (F	容に変	Eなし)	
	***	TOR									

明細音、請求の範囲及び契約書の幕覧文



	国即胡克林	E HERAPHEPOANA FCT/SU S						
A. ZAM	CHANAGER INFERRETA HOUSE	SPETERIO E	2700134					
AGIL 31/19								
Согенско Мекдународной петентном желепификации (НЕН-6:1								
	B. GERACIN BONCEA							
ARREST?	Дроверенция комминум документации (Систама илассификации и не-							
	AGIK 8/00, 8/14, 31/105, 31/19							
факта праводни додрожнитация в тое нери, в какой оне вклю-								
SPRENCES M. SCHE SCHOOLS, REGISTERS TRUMBER TOPICS IN COME								
C. LOKY	ZHTU. CVITAGENECH FERE	BARTHAR						
Paloto.	Course to Tonynantu St	AUG-AREARY LY DAG	DTHOCHTON M					
Α.	DE. A1, 3111770 (HEYL	CHERT CON-PHARMS	1,7					
l	PR 1962 (07.10.52), 6	A CO MOI. 7 OXTES-						
1								
	EP. A1, 0363337 (EABI		1.5					
(D) \$2	CD \$250 CTREATARENTH PHACE CO PERMANDANTEMANDERS							
4 90000	катагории ссидочник д	окунентов: "Т" болна повычна						
E28	AMERICA SECOND PROPERTY.	T SHARE WELL IN	BOANDE NO.					
		15. III 1889	205.2					
200	ALL PROPERTY AND	TODDAY NO	**************************************					
L' BOR	CONTARSELECTED CON-	"X" AGENMANT. WA	and and					
123		COMPANIE CAMPAGE	-51-17-55-					
100	THE APPENE WORK THE	PERSONAL PROPERTY.	HIROT H					
"O" 6983	M Sienthallian	HENTON, BOAY	HE CAMES					
	HR. THEROMAPOSEUM H	"Y" ACMYPENT . PROPERTY OF CO.	-02009 -					
.b. \$545	MENT DE TOMMON MENT AND	TOTAL TOTAL	Traction					
		and parents i	OTOMANA PAR					
"4 F2H3	MANT, HRAKKMHOED DA- DR-BHESTSK	COMMITTEE TO SERVE	CONSTRUME					
h-00		FERSENHAM Y	m 14 K4-					
TRI HE	1005-105:8789828	1912 STREET, FREE						
PARTIE .	STATES OF STATES	Полнись упосновоче	HOTO SHEAT					
ASCREPTS	MARCHE SELECTION OF THE PERSON		Intel					
V21.109:	1985-89-88:4。位"10元12	33-7 . Tesereum II	611 JAMES					
16pm, PC	T/ISA/2[0 fertpon aut:)	(met. 1992)						

		92/00134
	ожение I ДОКУНЕКТИ, СЧИТАМИНЕСЯ РЕЛЕВИСТИ	
Karero-	Ссилки на документи с указанием. Тде это возможно, релеванувых частая	DYNETY NO
	AA 1980 (11.04.90), peşeper. 0.2	
^	SI. A. 1080405 PRICTIFT ERRADIFFECTOR SHIPPER AN OCCP), 7 MAR 1984 (07.05.84), COPMYAN	1.5
есонь FC	7/15A/310 inpozossanne stoporo anctal lum	L 19921

フロントページの統合

- (71)出願人 ブルベンスカヤ, ナタリア ミハイロフナ ロシア連邦, 140476, モスコフスカヤ オ ブラスト オゼルスキー エルーオン, セ ロ センニツィー (番地なし)
- (71)出願人 コンドラショーバ, ダティアナ ティホノ フナ ロシア連邦, 129224, モスコー, ウリツァ セベロドピンスカヤ 9-305
- (71)出願人 カランタル, イリナ ロボフナ ロシア連邦, 125414, モスコー, ウリツァ フェスティバルナヤ、28-66
- (71)出版人 トロボフ,ユーリー マルケロビデ キルギスタン共和国,720020,ベシケク,
- ウリツァ モルディバエバ、28-24 (71)出順人 セメノバ、ガリナ フェドロフナ ロシア連邦、113209、モスコー、ウリツァ
- ベレコブスカヤ 11-43 (71)出級人 ナルツィソフ, リュリク プラトノビチ ロシア連邦, 115304, モスコー, ウリツァ メディコフ 24-47
- (71)出願人 カリニナ, エレナ パレンティノフナ ロシア連邦, 117465, モスコー, ウリツィ ア ティブリ スタン 15-14

- (72)発明者 コミスサローバ, イリナ アレクセエフナ ロシア連邦, 115304, モスコー, ウリツァ メディコフ 24-47
- (72)発明者 グドコーパ,ユーリア バシリエフナ ロシア連邦, 123298, モスコー, ウリツァ
- ベルザリナ 9-94 (72)発明者 ソルダテンコーパ, タティアナ ドミトリ エフナ
 - エフナ ロシア連邦, 109028, モスコー, ボクロフ スキー ブルパル 14/5-73
- (72)発明者 ブルベンスカヤ、ナタリア ミハイロフナ ロシア連邦、140476、モスコフスカヤ オ ブラスト オゼルスキー エルーオン、セ ロ センニツィー (番地なし)
- (72)発明者 コンドラショーパ、タティアナ ディホノ フナ
 - ロシア連邦, 129224, モスコー, ウリツァ セベロドビンスカヤ 9-305
- (72)発明者 カランタル, イリナ ロボフナ ロシア連邦, 125414, モスコー, ウリツァ
 - フェスティパルナヤ,28-66

フロントページの続き

(72)発明者 トロポフ, ユーリー マルケロビチ キルギスタン共和国, 720020, ベシケク, ウリツァ モルディバエバ, 28-24

(72)発明者 セメノバ, ガリナ フェドロフナ ロシア連邦, 113209、モスコー, ウリッァ ペレコプスカヤ 11-43 (72)発明者 ナルツィソフ, リュリク プラトノビチ ロシア連邦、115304、モスコー, ウリツァ メディコフ 24-47

(72)発明者 カリニナ、エレナ パレンティノフナ ロシア連邦、117465、モスコー、ウリツィ ア ティブリ スタン 15-14